Über den Abbau der Fettsäuren im Tierkörper.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medizinischen Fakultät

der

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Max Koppel.

ACAD. LANDWIRTH. BIBL.

Straßburg i. E. und Leipzig
Verlag von Josef Singer, Hofbuchhandlung
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Straßburg.

Referent: **Dr. Blum.**
Korreferent: Prof. Dr. **Wenckebach.**

M. DuMont Schauberg, Straßburg.

Herrn

Professor Dr. Karl Spiro

als Zeichen größter Dankbarkeit gewidmet.

I. Einleitung.

Unter den chemischen Leistungen des Tierkörpers stehen die Oxydationen an erster Stelle. Wenn auch der tierische Organismus sehr wohl zu Reduktionen eingeführter oder in ihm selbst gebildeter Substanzen befähigt ist, so zeigt doch die Bilanz des Gesamtstoffwechsels, daß von den eingeführten organischen Substanzen nur ein geringer Teil den Körper unverbrannt verläßt, während der überwiegend größere Teil einer Oxydation anheimfällt. Der Kohlenstoff, welcher das chemische Skelett der Kohlehydrate und Fette bildet, sowie auch der Kohlenstoff der Eiweißkörper verläßt den Organismus größtenteils in Form der Kohlensäure. Die Verbrennung des Kohlenstoffs und die davon untrennbare Verbrennung des Wasserstoffs beherrscht nun nicht nur den tierischen Stoffwechsel, sondern auch den Energieumsatz. Sowohl die vom lebenden Organismus erzeugte Wärme wie auch die von ihm geleistete Arbeit werden auf Kosten der Verbrennungsenergie der Nahrungsstoffe hervorgebracht. Der viel gebrauchte Vergleich des tierischen Organismus mit einer kalorischen Maschine liegt daher nahe. Da aber im lebenden Organismus höhere Temperaturen ausgeschlossen sind, so ist es klar, daß die Verbrennungen innerhalb desselben nicht, wie etwa bei einer Dampfmaschine, an einer einzigen Stelle und plötzlich, sondern vielmehr unter wechselnden Bedingungen und stufenweise erfolgen. Diese Art der Verbrennung wird als oxydativer Abbau bezeichnet, und die chemische Erforschung dieses oxydativen Abbaus der Nahrungsstoffe ist eines der wichtigsten Probleme des intermediären Stoffwechsels. Sie hat natürlich die Kenntnis der chemischen Konstitution der Nahrungsstoffe zur Voraussetzung, und seitdem diese bezüglich der wesentlichen Bausteine erreicht

ist, hat die Erforschung des Abbaus schon eine große Anzahl von Tatsachen aufgedeckt. Mit besonderem Erfolge ist der Oxydationsmechanismus der Fettsäuren bearbeitet worden. Die hierbei gewonnenen Resultate bilden das Thema der vorliegenden Arbeit.

Unter Fettsäuren schlechthin sind hier und im folgenden die gesättigten aliphatischen Säuren der Essigsäurereihe (mit Ausschluß der Oxy- usw. Säuren) verstanden. Im Fett macht der Säureanteil ca. 90%, der Glycerinanteil nur etwa 10% aus. Die Oxydation der Fette fällt also größtenteils mit derjenigen der Fettsäuren zusammen. Von den Bausteinen der Eiweißkörper, den Aminosäuren, können Alanin, Valin, Leucin und Isoleucin in die entsprechenden, um ein Kohlenstoffatom ärmeren Säuren der Essigsäurereihe übergehen [Embden, Baer und Blum, Blum, Neubauer(38)], bevor sie weitere Veränderungen erleiden. Der Abbau der Fettsäuren spielt also nicht nur für den intermediären Stoffwechsel des Fettes, sondern auch für den der Eiweißkörper eine wichtige Rolle, seine Erforschung ist auch für die menschliche Pathologie wegen der beim Diabetes auftretenden Acetonkörper von Bedeutung.

Gerade die Säuren der Essigsäurereihe sind nun gegen chemische Agentien in bezug auf die Spaltung ihres Moleküls sehr resistent. Besonders mit Oxydationsmitteln reagieren sie sehr schwer und meist ohne Bildung typischer Abbauprodukte. Die höheren Glieder der Reihe (Stearinsäure) sind in ihrer Reaktionsträgheit den Paraffinen schon ähnlich. (Von einer Oxydationsweise, die auch in vitro typische Produkte liefert, wird noch zu sprechen sein.) Ganz im Gegensatz zu diesen Säuren stehen die Derivate, die aus ihnen durch Einführung der Hydroxyl-, Keto-, Amino- oder anderer Gruppen entstehen. Diese Abkömmlinge sind im allgemeinen sehr reaktionsfähige Körper, die leicht oxydiert, gespalten oder sonst verändert werden. Eine Verarbeitung solcher Substitutionsprodukte wird daher leichter zu erwarten sein, als die Oxydation der unsubstituierten Fettsäuren. Trotzdem sind diese für den Organismus offenbar gut verbrennbar. Es wird also zunächst von Interesse sein, festzustellen, wie der erste Schritt der

Oxydation von Fettsäuren sich vollzieht, durch den diese resistenten Verbindungen in leicht reagierende Oxydationsprodukte übergeführt werden.

II. Methodisches.

Wenn man die Umwandlungen verfolgen will, welche die Fettsäuren im normalen Stoffwechsel erleiden, so sollte man, um die physiologischen Verhältnisse einzuhalten, die natürlichen Fettsäuren selbst benutzen (verfüttern resp. injizieren). Diesem Verfahren steht aber eine große Schwierigkeit entgegen, indem die physiologisch vorkommenden Säuren zu schnell und zu vollständig abgebaut werden, als daß sich intermediäre Produkte überhaupt fassen ließen. Nur wenn man große Mengen Substanz durch subcutane Injektion zur schnellen Resorption bringt, kann der Organismus nicht die ganze Menge vollkommen verarbeiten, und es kann gelingen, im Urin des Versuchstieres die Produkte einer unvollständigen Verbrennung zu finden. Eine solche Versuchsanordnung kommt den natürlichen Verhältnissen am nächsten, wenn der eingeführte Körper keine stärkere toxische Wirkung besitzt. Sie hat aber auch verschiedene Nachteile. So sind im allgemeinen die Ausbeuten an Intermediärprodukten schlecht, da eben doch nur ein geringer Teil der eingeführten Substanz der totalen Verbrennung entgeht. Ferner sind die entstandenen Derivate der natürlichen Fettsäuren meist schwer zu handhabende Körper, die nicht leicht krystallisieren, untereinander sehr ähnlich sind (z. B. Buttersäure und Propionsäure, verschiedene Ketone untereinander) und daher ihrer Isolierung und Reinigung oft beträchtliche Schwierigkeiten entgegensetzen. Schließlich wäre noch ein prinzipieller Einwand zu erwähnen: Da bei der angedeuteten Versuchsanordnung nichts Fremdartiges in den Stoffwechsel gelangt, so wird derselbe sich nicht qualitativ verändern, sondern eine quantitative Verschiebung erleiden. Es wird sich im Versuch also im allgemeinen auch nur um eine Mehrausscheidung eines an sich normalen Stoffwechselproduktes handeln, von dem sich nicht mit aller Schärfe beweisen läßt, daß es

aus der eingeführten Substanz stammt. Die Versuche verlangen also eine von Fall zu Fall verschiedene Bewertung.

Trotz dieser Nachteile ist das besprochene Verfahren von großem Werte, da es den physiologischen Verhältnissen am meisten Rechnung trägt. Auch durch die Untersuchung verzweigter, im normalen Stoffwechsel nicht auftretender aliphatischer Fettsäuren können wertvolle Anhaltspunkte für das Studium der Oxydation der physiologisch vorkommenden Säuren gewonnen werden, wie bei der Besprechung der eigenen Versuche zu erörtern ist.

Große experimentelle Vorteile bietet die Untersuchung aromatisch substituierter Fettsäuren. Da durch den Eintritt eines Phenylrestes ein Teil des Säuremoleküls unverbrennlich wird, so sind die Ausbeuten im Versuch gut und die Auffindung der Oxydationsprodukte wegen ihres cyclischen Charakters (Krystallisierbarkeit usw.) wesentlich erleichtert. Die Resultate, die mit dieser Methode erhalten worden sind, haben eine grundlegende Bedeutung für die Erforschung des Fettsäureabbaues erlangt, so daß es nicht möglich ist, den Abbau der aliphatischen Säuren, der das eigentliche Thema dieser Arbeit darstellt, ohne Berücksichtigung dieser aromatischen Derivate zu behandeln.

Eine sehr große Anzahl von Versuchen ist von mehreren Autoren mit Hilfe der Durchblutung der überlebenden Hundeleber gemacht worden. Obwohl dieses Verfahren sich von den normalen Verhältnissen schon ziemlich weit entfernt, hat es doch eine große Reihe wertvoller Resultate geliefert. Es erscheint von vornherein zur Auffindung vieler intermediärer Stoffwechselprodukte geeignet, ist aber bisher hauptsächlich zur Untersuchung der Acetessigsäurebildung benutzt worden.

Es sei an dieser Stelle kurz auf die Bedeutung des Acetons für die Erforschung des intermediären Stoffwechsels eingegangen. Die überwiegende Mehrzahl von Versuchen und besonders diejenigen, die mit physiologischen Substanzen angestellt worden sind, waren auf die Frage gerichtet, ob unter den gewählten Versuchsbedingungen Aceton bezw. Acetonkörper entstehen oder nicht. Der Grund für diese Fragestellung liegt wohl großenteils in den zuverlässigen Methoden, die wir zum Nachweis und zur

Bestimmung speziell des Acetons besitzen und die dem Aceton auch in der Klinik einen breiten Raum eröffnet haben. Aus dem Folgenden wird zur Genüge hervorgehen, welche maßgebende Rolle die Acetonfrage in der Erforschung des intermediären Stoffwechsels spielt. Man darf aber nicht vergessen, daß mit dieser einen Fragestellung auch nur eine Seite des Problems angegriffen wird. Die Mannigfaltigkeit von Vorgängen, die den Stoffwechsel darstellt, wird nur auf eine Funktion hin durchgeprüft, durch das komplizierte Ganze wird gewissermaßen nur ein Schnitt in einer bestimmten Richtung hindurchgelegt und dieser betrachtet. Da fragt es sich, ob die Tatsachen, die unter dem einheitlichen Gesichtspunkt der Acetonbildung erscheinen, auch in Wirklichkeit zusammen gehören. Besonders durch neuere, später zu erwähnende Versuche über synthetische Acetessigsäurebildung erscheint eine solche Betrachtung gerechtfertigt. Danach scheint die Acetessigsäure als Endprodukt von verschiedenen, nicht wesensverwandten Prozessen. Trotzdem soll im Folgenden die Acetonfrage im Sinne der Autoren behandelt werden, die sich mit ihr befaßt haben; diese Stellungnahme soll nur die Arbeiten, die zu referieren sein werden, historisch verständlich machen, sie darf aber nicht den maßgebenden Standpunkt darstellen, von dem aus die Erforschung des intermediären Stoffwechsels fortzuführen sein wird.

Ein prinzipielles Bedenken steht a priori allen denjenigen Methoden entgegen, welche pathologische Prozesse, wie künstlichen oder natürlichen Diabetes bezw. Acidose, Alkaptonurie u. ä. zu Hilfe nehmen. Bei der Unklarheit, die zurzeit noch über das Wesen dieser Stoffwechselstörungen besteht, sind solche Methoden a priori nicht ohne weiteres als beweiskräftig anzusehen. Die Erfahrung hat indessen gezeigt, daß auch die Untersuchung solcher abnormen Zustände wichtige Ergebnisse zu liefern vermag.

Die Bestimmung des respiratorischen Quotienten, des Quotienten C : N und des Quotienten D : N im Urin lassen speziell auf den intermediären Stoffwechsel nur indirekte Schlüsse zu. Sie sagen nichts über die Art und Weise aus, wie eine Substanz im Körper verarbeitet worden ist, wenn auch die erst-

genannte Methode über die Verbrennlichkeit derselben gute Auskunft gibt.

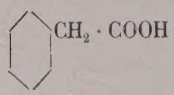
III. Die normalen Fettsäuren.

Unter der Bezeichnung normale Fettsäuren werden in der organischen Chemie diejenigen Säuren zusammengefaßt, deren Kohlenstoffskelett eine offene unverzweigte Kette darstellt. Das Studium dieser Säuren ging aus von der Frage nach der Herkunft der sogenannten Acetonkörper, die beim Diabetes unter Umständen im Urin auftreten. Mit dem Namen der Acetonkörper faßt man drei Substanzen zusammen, nämlich

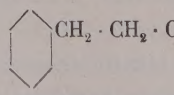
Aceton: $CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$.
Acetessigsäure: $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$.
l-β-Oxybuttersäure: $CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot COOH$.

Die Erfahrung hatte gezeigt, daß das Auftreten dieser Körper im Urin durch Kohlehydratkarenz begünstigt wird. Es lag daher nahe, die Acetonkörper jedenfalls nicht von den Kohlehydraten, sondern vielmehr von den Eiweißkörpern und dem Fett herzuleiten. Eine Zeitlang war man geneigt, die Fette ausschließlich als Quelle der Acetonkörper zu betrachten (Magnus-Levy[36]), jedenfalls aber erschienen sie als Derivate von Fettsäuren. Daraus ergab sich die Frage, in welchem Sinne die Verwandlung der Fettsäuren in Acetonkörper aufzufassen sei, zugleich, ob diese als normale oder als pathologische Stoffwechselprodukte anzusehen seien. Damit ist die Frage der Acetonkörper als Problem des intermediären Fettsäureabbaues formuliert.

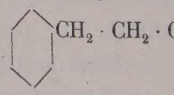
Ein Anhaltspunkt zur Lösung der vorliegenden Frage wurde gewonnen durch eine Untersuchung von Knoop[33] über das Verhalten der Homologen der Benzoesäure im Tierkörper. Knoop nahm die älteren Versuche von E. und H. Salkowski[44] wieder auf und verfütterte an Hunde die folgenden Säuren:



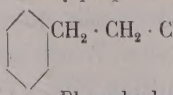
Phenylessigsäure



Phenylpropionsäure



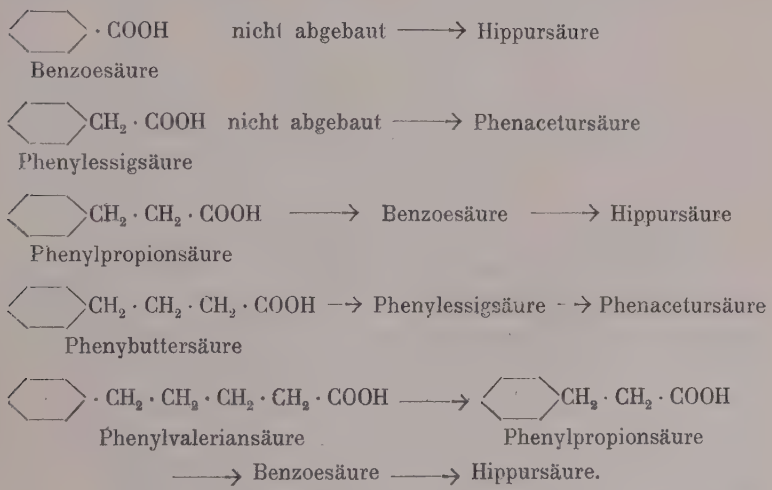
Phenylbuttersäure



Phenylvaleriansäure.

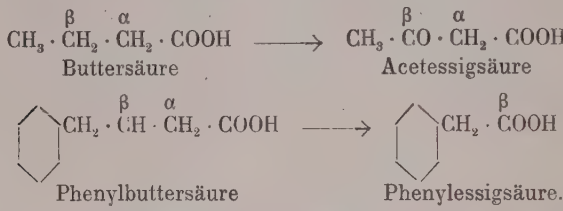
Es zeigte sich nun, daß diejenigen Säuren, die eine ungerade Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Seitenkette enthielten, also die Benzoe-, Phenylpropion- und Phenylvaleriansäure den Organismus in Form von Hippursäure verließen, während die Säuren mit gerader Kohlenstoffatomzahl in Form der Phenacetursäure ausgeschieden wurden. Sieht man von der Paarung mit Glykokoll ab, so bedeutet das, daß die erstgenannten Säuren in Benzoesäure übergingen, während die Phenylbuttersäure zu Phenylessigsäure, diese selbst gar nicht abgebaut wurde.

Der Abbau dieser Säuren vollzog sich also entsprechend folgendem Schema:



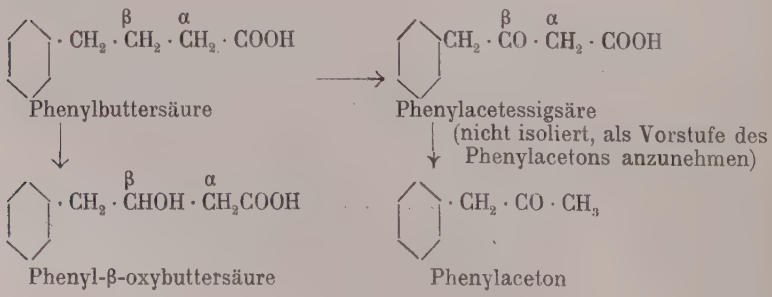
Für die letzte dieser Säuren, die Phenylvaleriansäure, liegt es nahe, zunächst eine Abspaltung der -CH_2 · COOH-Gruppe anzunehmen, wie sie bei den übrigen Säuren erfolgt. Dadurch geht die Phenylvaleriansäure in Phenylpropionsäure über, und diese liefert nach demselben Prinzip Hippursäure. Die Phenylfettsäuren würden also in der Weise oxydiert, daß je 2 Kohlenstoffatome abgesprengt und das nunmehr am Ende stehende zur Carboxylgruppe oxydiert wird. Das letztere Kohlenstoffatom ist nun ursprünglich das β-Atom, und hier liegt die Beziehung der dargestellten Befunde zu den chemischen Eigenschaften der Acetonkörper. Vergleicht man nämlich die Acetessigsäure und

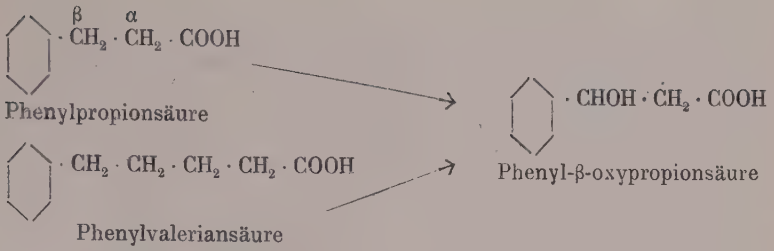
die β-Oxybuttersäure mit der entsprechenden Fettsäure von gleich viel Kohlenstoffatomen, der Buttersäure, so ist ersichtlich, daß jene aus dieser durch Eintritt von Sauerstoff am β-Atom entstehen können. Durch eine ganz entsprechende Oxydation in β-Stellung, die nur weiter gehen müßte als bei der Acetessigsäure, würde dann die Absprengung der beiden endständigen C-Atome bei den phenylierten Fettsäuren erfolgen.



Ob diese Oxydation in β-Stellung bei der Phenylbuttersäure und ihren Homologen wirklich primär erfolgte, war vorläufig noch nicht bewiesen. Trotzdem hat Knoop nicht gezögert, die gefundene Gesetzmäßigkeit des Abbaues der Seitenkette mit der β-Oxydation in Beziehung zu setzen.

Übereinstimmend mit dieser Auffassung haben sich nach Einführung der phenylierten Fettsäuren auch die der β-Oxybuttersäure und der Acetessigsäure entsprechenden β-Oxydationsprodukte nachweisen lassen. Dakin[12]) hat aus Phenylbuttersäure beim Hunde nicht nur Phenacetursäure, sondern auch Phenylaceton, Phenyl-β-oxybuttersäure und Zimtsäure erhalten, außerdem aus der Phenylpropionsäure die Phenyl-β-oxypropionsäure und eben diese auch aus der Phenylvaleriansäure. Über den Zusammenhang dieser Substanzen geben folgende Formeln Aufschluß:





Damit ist nicht nur ein paariger Abbau, sondern auch die Oxydation in der β-Stellung dargetan. Daß dieser Oxydationsmechanismus auch für die eigentlichen Fettsäuren gültig ist, wurde von Loeb[35] dadurch wahrscheinlich gemacht, daß sich die Ausscheidung von Acetonkörpern im schweren Diabetes durch Zufuhr von Buttersäure steigern ließ. Indessen sind diese Versuche mit Fehlerquellen behaftet, sodaß sie nur als Ergänzung der übrigen Arbeiten über die β-Oxydation ihren Wert haben.

In systematischer Weise haben Embden und Marx[19] den Übergang der unsubstituierten normalen Fettsäuren in Aceton an der überlebenden Hundeleber untersucht. Embden ging von der Beobachtung aus, daß in der überlebenden Leber Aceton gebildet wird, und untersuchte eine große Reihe von Substanzen auf ihre Fähigkeit, diese Acetonbildung zu steigern. Die Resultate, die so an den normalen Fettsäuren gewonnen wurden, sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

		Acetonbildung
$CH_3(CH_2)_2COOH$	(Buttersäure)	+
$CH_3(CH_2)_3COOH$	(Valeriansäure)	0
$CH_3(CH_2)_4COOH$	(Capronsäure)	+
$CH_3(CH_2)_5COOH$	(Heptylsäure)	0
$CH_3(CH_2)_6COOH$	(Octylsäure)	+
$CH_3(CH_2)_7COOH$	(Nonylsäure)	0
$CH_3(CH_2)_8COOH$	(Decylsäure)	+
$CH_3(CH_2)_9COOH$	(Undecylsäure)	0
$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	(Laurinsäure)	+

Es liefern also alle Säuren mit paariger Kohlenstoffatomzahl Aceton, nicht aber die mit unpaariger Anzahl. Dies stimmt vollkommen mit der Theorie der β-Oxydation bzw. des paarigen Abbaues überein, die verlangt, daß durch Abspaltung von je 2 Kohlenstoffatomen die erstgenannten Säuren in die aceton-

gebende Buttersäure übergehen, die andern indessen Propionsäure liefern, welche erfahrungsgemäß nicht imstande ist, Aceton zu bilden. Nach dieser Vorstellung kann ein Molekül Säure, wenn es überhaupt Aceton bildet, immer nur je ein Molekül desselben liefern; in der Tat ergab sich aus den Versuchen von Embden und Marx, daß bei Verwendung gleicher (also nicht äquimolekularer) Säuremengen die Menge des gebildeten Acetons mit zunehmender Länge der Säurekette stetig abnahm. Auch dieser Umstand trägt zur Stütze der angenommenen Erklärung bei.

Für den normalen Tierorganismus ist dann der Übergang von Buttersäure in Aceton zunächst von Baumgarten und Popper(7) gezeigt worden. Blum hat ferner am normalen Hunde nachgewiesen, daß Buttersäure und Capronsäure in Acetonkörper übergehen, Propionsäure und Valeriansäure aber nicht.

Als weitere Stütze für die Theorie der β-Oxydation hat Knoop(33) noch eine schon länger bekannte Tatsache angeführt: In der Milch finden sich sämtliche Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen von der Essigsäure $C_2H_4O_2$ bis zur Stearinsäure $C_{18}H_{36}O_2$, dagegen fehlen alle Säuren mit ungerader Kohlenstoffatomzahl. Es liegt die Annahme nahe, daß alle diese Säuren aus der Stearinsäure durch die der β-Oxydation entsprechende Absprengung von je zwei Kohlenstoffatomen hervorgehen.

Alle diese Tatsachen erweisen für den Abbau der normalen Fettsäuren zunächst nur einen Mechanismus, der von Friedmann als paariger Abbau bezeichnet worden ist. Wie aber aus dem paarigen Abbau der phenylierten Fettsäuren auf eine β-Oxydation geschlossen werden konnte, so lag auch hier Grund vor, das Verhalten der rein aliphatischen Säuren auf eine β-Oxydation zurückzuführen. In eigenen Versuchen, von denen weiter unten die Rede sein wird, ist es uns gelungen, für die Richtigkeit dieser Auffassung einen Beweis zu erbringen.

An dieser Stelle sei vorerst die Frage nach der Beziehung zwischen Aceton und Acetessigsäure erörtert, deren Beantwortung wegen ihrer prinzipiellen Wichtigkeit allen anderen Betrachtungen vorangestellt zu werden verdient. Das Aceton ist bis in die jüngste Zeit hinein für ein wichtiges Produkt des

intermediären Stoffwechsels gehalten worden, und tatsächlich ist auch im Zustand der Acidose in allen Körperflüssigkeiten eine beträchtliche Menge Aceton nachweisbar. Man hat daher in den meisten früheren Versuchen über Fettsäureabbau das Hauptaugenmerk der Acetonbildung zugewandt. Baer und Blum([1], [5]) haben zuerst darauf hingewiesen, daß für die Beurteilung des intermediären Stoffwechsels in erster Linie die beiden anderen Acetonkörper in Betracht kommen. Sie legten dabei den größten Nachdruck auf das Auftreten von β-Oxybuttersäure und sprachen die Vermutung aus, daß diese das erste Oxydationsprodukt sei, daß aber das Aceton erst aus der Acetessigsäure gebildet werde. Um das zu beweisen, bedurfte es einer Methode, mit der sich Acetessigsäure unabhängig vom Aceton bestimmen ließ, während bis dahin nur beide gleichzeitig nach Huppert-Messinger titriert werden konnten. Eine solche Methode hat zuerst Folin([23]) angegeben. Er hat mit derselben festgestellt, daß nur in $^1/_{10}$ bis $^1/_3$ des «Gesamtacetons» im diabetischen Urin als Aceton präformiert ist. In Übereinstimmung mit Folin haben Embden und Marx([19]) nach der von Embden und Schliep([20]) angegebenen Methode an den Acetonbildnern im Durchblutungsversuch zeigen können, daß bei weitem die größte Menge des gefundenen Acetons erst nachträglich aus der vorgebildeten Acetessigsäure entsteht, daß also die Menge des vom Organismus gebildeten eigentlichen Acetons sehr gering ist. Auch diese geringe Menge stellt wohl nur das Produkt einer Nebenreaktion dar. Die Bildung von Aceton aus Acetessigsäure ist ein Vorgang, der sich, besonders leicht bei saurer Reaktion, spontan vollzieht. Er ist unabhängig von biologischen Vorgängen. Es ist denkbar, daß innerhalb des Organismus Acetessigsäure in Aceton übergeht, wenn sie den oxydierenden Kräften des Stoffwechsels an irgend einer Stelle des Tierkörpers nicht ausgesetzt und gleichsam sich selbst überlassen ist.

Die Annahme ist wohl erlaubt, daß der Befund von Aceton im Tierkörper oder seinen Ausscheidungen nur der Ausdruck für das Vorhandensein von Acetessigsäure ist, welche innerhalb oder außerhalb des Organismus durch freiwillige Abspaltung von CO_2 in Aceton übergegangen ist. Auch die Ausatmung

von wirklichem Aceton durch die Lungen setzt dieser Auffassung keine Schwierigkeit entgegen, da die freie Acetessigsäure sehr leicht in Aceton und Kohlensäure zerfällt:

$$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH \longrightarrow CH_3 \cdot CO \cdot CH_3 + CO_2.$$

Es ist daher in der älteren Literatur Aceton häufig als physiologisch gleichbedeutend mit Acetessigsäure zu verstehen.

Nun sind noch Einwände zu besprechen, die gegen die dargelegte Theorie der β-Oxydation erhoben worden sind. Die Lücken in der ersten Beweisführung Knoops und die Vervollständigung durch die Befunde Dakins sind schon erörtert worden. Ein zweiter, von Friedmann herrührender Einwand ging dahin, daß die Annahme eines β-Oxydationsprinzips keine Erklärung im chemischen Sinne darstelle, da eine primäre Oxydation in β-Stellung zurzeit nicht bekannt war. So zerstört die Chromsäure bei ihrer Einwirkung auf Fettsäuren das ganze Molekül, die Salpetersäure oxydiert Methylgruppen zu Carboxyl, Permanganat wirkt, wenn überhaupt, dann nur in α-Stellung ein. Nun ist es aber Dakin ([11], [12], [13]) gelungen, durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf die Ammoniaksalze der Säuren auch in vitro β-Oxydationsprodukte zu erhalten und damit die Möglichkeit eines primären Oxydationsangriffes in der β-Stellung auch rein chemisch zu beweisen. Die β-Oxydation läßt sich daher sehr wohl als der erste Schritt der Oxydationswirkung auffassen, ohne daß man zur Erklärung der Tatsachen synthetische Prozesse zu Hilfe zu nehmen braucht.

Es gibt indessen noch einige experimentelle Befunde, die nicht in den Rahmen der β-Oxydationslehre einzuordnen sind. Zunächst erweist sich das Prinzip als ungültig für die physiologischen Aminosäuren. Diese erleiden vielmehr, wie von Neubauer([38]) gezeigt worden ist, zuerst eine oxydative Desamidierung: die NH_2-Gruppe wird abgespalten und gleichzeitig das α-Kohlenstoffatom zur Carbonylgruppe oxydiert; es tritt also eine α-Oxydation ein. Diese Tatsache, sowie die Befunde Friedmanns an substituierten Aminosäuren ([24]) zeigen, daß der Oxydationsangriff in der β-Stellung durch Substituenten verhindert oder erschwert werden kann; der Bedeutung des Prinzips für die normalen Fettsäuren vermögen sie keinen Abbruch zu tun.

Dagegen sind bisher zwei Beobachtungen gemacht worden, die nicht mit dem Prinzip der β-Oxydation vereinbar sind. Die Furfurylpropionsäure geht im Tierkörper ebenso wie die Furfuracrylsäure in Brenzschleimsäure über. (Friedmann[32]), Sasaki[45]). Die bei diesem Übergang zu erwartende Furoylessigsäure liefert indessen keine Brenzschleimsäure, sondern geht unter bloßem Kohlensäureverlust in Acetofuran über.

$C_4H_3O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$	liefert	$C_4H_3O \cdot COOH$
Furfurylpropionsäure		Brenzschleimsäure
$C_4H_3O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$	liefert	$C_4O_3O \cdot CO \cdot CH_3$
Furoylessigsäure		Acetofuran (aber keine Brenzschleimsäure).

Es kann also die Furfurylpropionsäure nicht über die Furoylessigsäure abgebaut worden sein, wie es die Theorie der β-Oxydation verlangt und wie es nach Analogie der Phenylpropionsäure zu erwarten wäre. Dieser Widerspruch bleibt vorläufig unaufgeklärt. Die zweite wirkliche Abweichung vom Prinzip der β-Oxydation hat Blum in bisher noch unveröffentlichten Versuchen beobachtet. Injiziert man Hunden oder Kaninchen größere Mengen Propionsäure subcutan bezw. intravenös, so erscheint im Urin des Tieres Milchsäure in beträchtlicher Menge. Unter der annehmbaren Voraussetzung, daß diese aus der Propionsäure hervorgegangen ist, muß hier eine Oxydation in α-Stellung angenommen werden. Der Widerspruch mit der β-Oxydationslehre erscheint weniger groß, wenn man bedenkt, daß bei der Propionsäure in der β-Stellung nicht eine Methylengruppe, sondern die schwerer reagierende Methylgruppe steht; $\overset{\beta}{CH_3} \cdot \overset{\alpha}{CH_2} \cdot COOH$. Es scheint, als ob die endständige Methylgruppe für den Organismus nicht direkt angreifbar sei. Für diese Auffassung sprechen auch manche Erfahrungen an verzweigten Säuren.

IV. Oxysäuren.

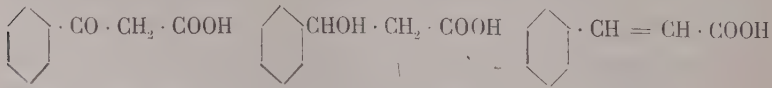
Schon in der Einleitung zu dieser Arbeit ist darauf hingewiesen worden, daß die Oxydation der Nahrungsstoffe im Tierkörper gegenüber den Vorgängen, die wir im täglichen Leben als Verbrennung bezeichnen, als eine Reihe von stufenweise aufeinander folgenden Prozessen aufzufassen ist. So liegt

es nahe, wenn man den Zusammenhang von Buttersäure, β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure darstellen will, die drei Säuren in dieser Reihenfolge zu ordnen, so daß jede aus der vorhergehenden durch ein Plus von 1 Atom Sauerstoff entsteht:

$C_4H_8O_2 + O = C_4H_8O_3$ $\quad$ $C_4H_8O_3 + O = C_4H_6O_3 + H_2O$

Buttersäure — Oxybuttersäure; — Oxybuttersäure — Acetessigsäure.

Die β-Oxybuttersäure stellt danach das Zwischenprodukt beim Übergang der Buttersäure in Acetessigsäure dar. Tatsächlich ist auch eine Verwandlung der β-Oxybuttersäure in Acetessigsäure durch den tierischen Stoffwechsel mehrfach beobachtet worden, unter ganz physiologischen Verhältnissen allerdings nur beim Kaninchen von Araki (3), der dieselbe Oxydation beim Hunde nur nach Kohlenoxydvergiftung beobachten konnte; im übrigen beim Diabetiker von Magnus-Levy (36) und Baer und Blum (4), sowie bei künstlicher Acidosis schon von Minkowski (37), an der überlebenden Leber von Embden, Salomon und Schmidt (18). Wakeman und Dakin (46) haben sogar ein Ferment beschrieben, das β-Oxybuttersäure in Acetessigsäure überführen soll und das sie deshalb als β-Oxybutyrase bezeichnen. Es hat sich nun herausgestellt, daß der Übergang der β-Oxybuttersäure in Acetessigsäure einen umkehrbaren Prozeß darstellt. Wie von Embden und Michaud (22) gefunden wurde, können durch Lebergewebe sowie durch andere Organe beträchtliche Mengen von Acetessigsäure zum Verschwinden gebracht werden. Die genannten Autoren haben diesen Vorgang als oxydative Zerstörung der Acetessigsäure gedeutet. Friedmann und Maase (31) haben dann gezeigt, daß es sich nicht um einen Abbau, sondern eine Reduktion der Acetessigsäure zu β-Oxybuttersäure handelte, indem sie in dem Blut, welchem vor der Leberdurchblutung Acetessigsäure zugesetzt war, am Ende des Versuchs β-Oxybuttersäure nachwiesen. Kurz vorher hatten dieselben Autoren den analogen Übergang von Benzoylessigsäure in Phenyl-β-oxypropionsäure und Zimtsäure bewiesen (30).



Benzoylessigsäure — Phenyl-β-oxypropionsäure — Zimtsäure

Zugleich zeigte Blum [9] an normalen Menschen und am Hunde, daß die Einführung von Acetessigsäure eine Ausscheidung von β-Oxybuttersäure zur Folge hat, während die Einführung von β-Oxybuttersäure in den normalen Stoffwechsel keine Ausscheidung von Acetessigsäure bewirkt. Diese letztere Tatsache findet sich schon bei Araki [3] und bei Albertoni [2] vermerkt. Die Resultate von Blum wurden von Dakin [13] bestätigt, Neubauer [39] erhielt sie auch beim schweren Diabetiker. Das Auffallende an dieser Tatsache ist nicht der Eintritt der Reduktion an sich. Daß der Tierkörper zu Reduktionen befähigt ist, war schon lange bekannt. Insbesondere hat Knoop [34] gezeigt, daß die Ketogruppe der Benzoylpropionsäure vor dem Eintritt des oxydativen Abbaues eine totale Reduktion zur Methylengruppe erleidet. Es ist vielmehr der Umstand beachtenswert, daß die Reihe der Oxydationsvorgänge durch einen Reduktionsprozeß unterbrochen wird. Trotzdem war dieser Vorgang bei der Acetessigsäure nicht ohne ein Analogon. Von Neubauer [38] ist schon früher eine ganz entsprechende Reduktion der α-Ketonsäuren zu den α-Oxysäuren bewiesen worden. Neubauer konnte zeigen, daß aus α-Aminosäuren zunächst oxydativ α-Ketonsäuren entstehen, die dann sekundär zu α-Oxysäuren reduziert werden können. Es löst also auch hier ein Reduktionsvorgang den Oxydationsvorgang ab. Der asymmetrische Verlauf der Reduktion, durch den aus der optisch inaktiven α-Ketonsäure (Phenylglyoxylsäure) eine optisch aktive Oxysäure (l-Mandelsäure) entsteht, findet sich in gleicher Weise beim Übergang der Acetessigsäure in die l-β-Oxybuttersäure wieder. Es fragt sich nun, ob auch beim Ablauf der β-Oxydation ähnlich wie bei der oxydativen Desamidierung Ketonsäuren als primäre, die entsprechenden Oxysäuren als sekundäre Produkte auftreten. Die erwähnten Versuche von Blum, Dakin u. a. sprechen für eine solche Auffassung. Auch die Oxydation von Fettsäuren in vitro mit H_2O_2 (Dakin [13]) haben nur zu Ketonsäuren bezw. Ketonen, nicht aber zu Oxysäuren geführt. Wir möchten daher die Bildung der Acetessigsäure aus der Buttersäure, allgemein die Bildung von β-Ketonsäuren aus den normalen Fettsäuren, wenigstens unter normalen Verhältnissen

als den primären Vorgang auffassen und die β-Oxysäuren aus den β-Ketonsäuren entstanden denken, obwohl die frühere umgekehrte Auffassung noch nicht als widerlegt gelten kann. Die hier dargelegte Auffassung von dem primären Auftreten der Acetessigsäure bei der Oxydation der Buttersäure findet eine Stütze in einer Arbeit von Wieland (47), in der unabhängig von biologischen Fragestellungen gezeigt wird, daß die Oxydation einer Reihe von organischen Substanzen, unter denen sich sogar Acetaldehyd befindet, durch Abspaltung von zwei Wasserstoffatomen eingeleitet wird, die dann durch Sauerstoff ersetzt werden, ein Mechanismus, der von Schmiedeberg schon lange für die biologischen Oxydationen vermutet worden ist. Wenn diesem Oxydationsprinzip, wie wahrscheinlich ist, auch für die Fettsäuren eine maßgebende Bedeutung zukommt, so ist es aus den Formeln ersichtlich, daß der erste Schritt der Fettsäureoxydation in der Bildung von Ketonsäuren bestehen muß.

Andere β-Oxysäuren mit unverzweigter Kohlenstoffkette als die β-Oxybuttersäure sind bisher noch nicht untersucht worden. Von den verzweigten β-Oxysäuren wird bei der Betrachtung der verzweigten Säuren die Rede sein.

Unter den α-Oxysäuren bietet die Milchsäure bei weitem das größte physiologische Interesse. Sie ist leicht verbrennlich und spielt vielleicht beim Abbau der Kohlehydrate eine wichtige Rolle. Der Chemismus ihres Abbaues und ihre Beziehungen zur Brenztraubensäure, die ihrerseits als Abbauprodukt des Alanins wichtig ist, sind vorläufig noch nicht aufgeklärt. Es soll auf die diesbezüglichen Versuche hier nicht weiter eingegangen werden, da das Problem der Milchsäureverbrennung mehr zum Kohlehydratstoffwechsel als zu dem der Fette gehört. Andere α-Oxysäuren können im Organismus aus den Aminosäuren entstehen, wie die Milchsäure aus Alanin. Doch sind dies verzweigte Säuren und bei diesen zu besprechen. Die einzige bisher untersuchte normale α-Oxysäure außer der Milchsäure ist die α-Oxybuttersäure. Für die Oxydation der α-Oxybuttersäure ergeben sich theoretisch verschiedene Möglichkeiten: Es könnte durch Umkehrung desjenigen Prozesses, durch den

aus den α-Ketonsäuren die α-Oxysäuren entstehen, die α-Oxybuttersäure in die α-Ketobuttersäure (Propionylameisensäure) und diese in Propionsäure übergehen:

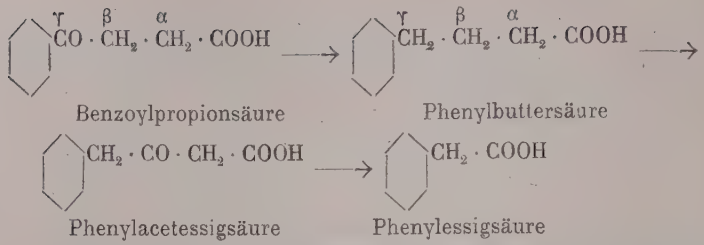
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ — α-Oxybuttersäure
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ — Propionylameisensäure
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot COOH$ — Propionsäure

Propionsäure ist nun erfahrungsgemäß nicht imstande, in Aceton überzugehen. Die α-Oxybuttersäure sollte danach kein Aceton liefern. In der Tat konnten Embden und Marx[19] bei der Durchblutung der Leber aus der α-Oxybuttersäure kein Aceton erhalten. Wenn dagegen die α-Oxybuttersäure intermediär Wasser abspaltet, so geht sie in Crotonsäure über, von der bewiesen ist, daß sie Aceton liefert:

$$\underset{\text{α-Oxybuttersäure}}{CH_3 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH} - H_2O \longrightarrow \underset{\text{Crotonsäure}}{CH_3 \cdot CH = CH \cdot COOH}$$

Für eine solche Art des Abbaues sprechen Versuche von Blum (bisher unveröffentlicht), in denen aus der α-Oxybuttersäure im normalen Stoffwechsel Acetessigsäure erhalten wurde. Wie dieser Widerspruch mit den Befunden von Embden und Marx zu erklären ist, bleibt vorerst dahingestellt. Vorgreifend sei hier erwähnt, daß die gleichen Differenzen sich bei den verzweigten α-Oxysäuren wiederholen. Wenn schließlich die α-Oxybuttersäure unbeschadet ihres α-Hydroxyls eine β-Oxydation erleiden sollte, so müßte eine α-Oxyacetessigsäure entstehen, über die bisher nichts bekannt ist. Die ihr entsprechende α-β-Dioxybuttersäure bildet jedenfalls nach Friedmann und Maase[29] bei der Durchblutung kein Aceton.

Die γ-oxydierten Säuren sind fast nur in ihren Phenylderivaten untersucht worden. Aus der Lävulinsäure wurden keine charakteristischen Abbauprodukte erhalten. Die γ-Oxysäuren gehen in freiem Zustande sogleich in die Lactone über und werden, soweit es sich um Phenylderivate handelt, als solche ausgeschieden. Dagegen lieferte in einem Versuch von Knoop[33] die Benzoylpropionsäure (γ-Ketophenylbuttersäure) dasselbe Derivat wie die Benzylpropionsäure (Phenylbuttersäure), nämlich Phenacetursäure. Es muß also der Oxydation in β-Stellung noch eine Reduktion in γ-Stellung vorangegangen sein, wie bereits oben erwähnt ist:



Die Phenyl-β-γ-dioxybuttersäure erfährt nach Dakin[12] teils eine Reduktion in γ-Stellung, teils eine Oxydation.

Säuren mit mehr als zwei Hydroxylgruppen sollen hier nicht erwähnt werden, da ihre Untersuchung mehr dem Studium des intermediären Kohlehydratstoffwechsels zugehört. Vgl. Wirth[49].

V. Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette.

Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette sind von Baer und Blum[4, 5] am Diabetiker, dann von Friedmann[28] und von Wirth[48] mit Hilfe der Leberdurchblutung untersucht worden, und zwar hat man sich in diesen Versuchen darauf beschränkt, den Übergang dieser Säuren in Acetonkörper zu prüfen. Die genannten Fettsäuren bieten einerseits ein sehr geeignetes Objekt zum Studium des Abbaumechanismus im allgemeinen, anderseits besitzen einzelne unter ihnen ein physiologisches Interesse als Derivate von natürlich vorkommenden Aminosäuren. Es sind dies die Isovaleriansäure, die durch Abbau des Leucins (Aminoisocapronsäure) entsteht:

$$\begin{matrix} CH_3 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH \\ \quad\dot{C}H_3 \qquad\quad \dot{N}H_2 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot COOH \\ \qquad\quad \dot{C}H_3 \end{matrix}$$

Leucin — Isovaleriansäure.

die Methyläthylessigsäure aus dem Isoleucin:

$$\begin{matrix} CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot CH \cdot COOH \\ \qquad\quad \dot{C}H_3 \cdot \dot{N}H_2 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH \\ \qquad\qquad \dot{C}H_3 \end{matrix}$$

Isoleucin — Methyläthylessigsäure

und die Isobuttersäure aus dem Valin (Aminoisovaleriansäure):

$$\begin{matrix} CH_3 \cdot CH \cdot CH \cdot COOH \\ \quad\dot{C}H_3 \; \dot{N}H_2 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \cdot CH \cdot COOH \\ \qquad\quad \dot{C}H_3 \end{matrix}$$

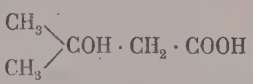
Valin — Isobuttersäure.

Es sollen im folgenden die in β- und die in α-Stellung verzweigten Säuren getrennt betrachtet werden.

A. β-verzweigte Säuren.

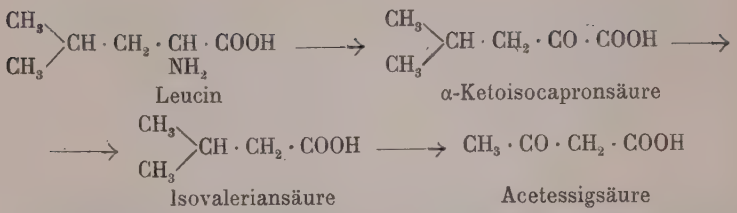
Die in β-Stellung verzweigten Säuren — untersucht sind die Isovaleriansäure (Formel s. o.) und die β-Äthylbuttersäure

verhalten sich so, als ob die in der β-Stellung vorhandene Seitenkette abgespalten würde, d. h. sie liefern Aceton, wie Buttersäure. Die β-Oxyisovaleriansäure

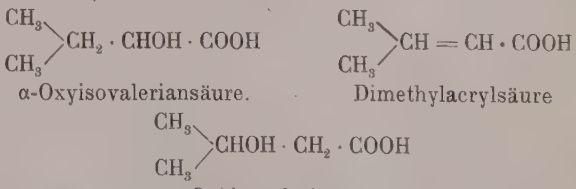


gab in Durchblutungsversuchen von Friedmann[26] ebenfalls Aceton. Alle diese Tatsachen stimmen mit dem Prinzip der β-Oxydation gut überein. Nur das Verhalten der β-Äthylbuttersäure erfordert noch eine besondere Besprechung. Diese wurde von Baer und Blum[5] auf ihr Verhalten im Diabetikerorganismus untersucht und als Bildner von Acetonkörpern befunden. Auch Wirth[48] fand bei derselben Acetonbildung in der Leber. Die Säure kann sowohl als β-Äthylbuttersäure wie auch als β-Methylvaleriansäure aufgefaßt werden. Sie könnte daher auch durch Abspaltung der Methylgruppe in ein Derivat der n-Valeriansäure oder in diese selbst übergehen und würde dann kein Aceton liefern. Wie erwähnt, bildet jedoch die β-Äthylbuttersäure Acetonkörper (Baer und Blum,[5] Wirth.[48]) Auf Grund dieser, sowie weiterer Erfahrungen an α-verzweigten Säuren haben Baer und Blum die Regel aufgestellt, daß alle Säuren, welche eine gerade Kette von 4 Kohlenstoffatomen im Molekül enthalten, in Acetonkörper übergehen. Diese Regel haben wir indessen in eigenen Versuchen nicht bestätigt gefunden, wovon weiter unten zu sprechen sein wird.

Daß Leucin imstande ist, Aceton zu liefern, wird aus folgendem Schema leicht verständlich:



Auffallend ist, daß auch die Leucinsäure (α-Oxyisocapronsäure) in Durchblutungsversuchen von Sachs [43] Aceton lieferte. Es ist hier anzunehmen, daß zuerst das α-Kohlenstoffatom total oxydiert wird und Isovaleriansäure entsteht, die dann Aceton liefert. Ein entsprechender Abbau der α-Oxybuttersäure mußte schon aus den erwähnten Versuchen von Embden und Marx [19] gefolgert werden. Aber wie schon hier das von diesen Autoren beschriebene Ausbleiben der Acetonbildung aus α-Oxybuttersäure nicht in Einklang steht mit der von Blum am normalen Hundeorganismus beobachteten Acetonbildung, so stimmt auch das Verhalten der Leucinsäure nicht überein mit der Tatsache, daß die α-Oxyisovaleriansäure $(CH_3)_2 : CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ im normalen Hundeorganismus Aceton liefert. Wenn diese Säure in α-Stellung total oxydiert wird, so geht sie in die Isobuttersäure über, die, wie gleich zu besprechen sein wird, kein Aceton liefert. Die α-Oxyisovaleriansäure muß vielmehr bei ihrem Übergang in Acetessigsäure eine Reduktion in α-Stellung und eine Oxydation in β-Stellung erleiden, was vielleicht durch intermediäre Wasserabspaltung und -wiederanlagerung erreicht wird (Blum, nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen).



Dimethylacrylsäure liefert nach Friedmann [27] Aceton, ist also als Zwischenprodukt möglich. Die Widersprüche zwischen den Beobachtungen an der überlebenden Leber und am normalen Hunde bleiben vorläufig unaufgeklärt.

B. α-verzweigte Säuren.

Unter den α-verzweigten Säuren ist es, soweit bisher bekannt, nur die Methyläthylessigsäure, die sich zu einem Produkt des tierischen Stoffwechsels, nämlich zum Isoleucin, in direkte Beziehung bringen läßt. Die Untersuchung α-verzweigter Säuren bietet aber vom chemischen Standpunkte aus besonderes Interesse. In diesen Säuren ist nämlich dasjenige Wasserstoffatom, welches mit dem α-Kohlenstoff verbunden ist, infolge der Nachbarschaft des Carboxyls und der Verzweigung besonders reaktionsfähig. So läßt es sich in vitro durch direkte Oxydation (mit Permanganat) gegen Hydroxyl austauschen. Es liegt daher nahe, auch im Tierkörper den primären Oxydationsangriff in der α-Stellung zu erwarten. Für diese Auffassung, die besonders von Friedmann in der Diskussion über die Theorie der β-Oxydation betont worden ist, lassen sich einige experimentelle Tatsachen anführen. Baer und Blum [1], dann Wirth [48] und Friedmann [28] haben gezeigt, daß die Methyläthylessigsäure in Aceton übergehen kann. Baer und Blum, sowie Friedmann haben nun bewiesen, daß diese Acetonbildung nicht durch Oxydation einer der endständigen Methylgruppen zustande kommen kann, da die hierbei entstehenden Zwischenprodukte kein Aceton liefern würden:

$$\underset{\text{Methyläthylessigsäure.}}{CH_3 \cdot CH_2 \cdot \overset{\alpha}{C}H(\overset{\beta}{C}H_3) \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Äthylmalonsäure.}}{CH_3 \cdot CH_2 \cdot \overset{\alpha}{C}H(\overset{\beta}{C}OOH) \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Buttersäure.}}{CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Acetessigsäure.}}{CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH}$$

Dieser Vorgang ist im Tierkörper ausgeschlossen, da Äthylmalonsäure kein Aceton bildet.

$$\underset{\text{Methyläthylessigsäure.}}{CH_3 \cdot CH_2 \cdot \underset{\dot{C}H_3}{CH} \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Brenzweinsäure.}}{COOH \cdot \underset{\dot{C}H_3}{CH} \cdot CH \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Buttersäure.}}{COOH \cdot CH_2 \cdot \underset{\dot{C}H_3}{CH_2}} \longrightarrow \underset{\text{Acetessigsäure.}}{CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH}$$

Dieser Vorgang ist ebenfalls auszuschließen, da Brenzweinsäure kein Acetonbildner ist. Zur Erklärung der Acetonbildung ist also eine primäre Abspaltung der Methylgruppe

anzunehmen, d. h. eine Reaktion in der α-Stellung. Daß diese aber nicht den Erfahrungen der organischen Chemie bei der Oxydation α-verzweigter Fettsäuren zu entsprechen braucht, beweist das Verhalten der Isobuttersäure $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot COOH$, die in vitro durch Permanganat zu Oxyisobuttersäure oxydierbar ist. Im Tierversuch liefert nun die Isobuttersäure Milchsäure (Blum). Eine primäre Hydroxylierung ist bei diesem Übergang der Isobuttersäure in Milchsäure indessen auszuschließen, da in diesem Falle, wie in vitro, die Oxyisobuttersäure auftreten müßte, von der sich zeigen läßt, daß sie keine Milchsäure bildet, sondern unverändert ausgeschieden wird. (Blum, nach bisher unveröffentlichten Versuchen.)

Die Methylpropylessigsäure hat sich in Versuchen von Baer und Blum [9] als unfähig erwiesen, Acetonkörper zu liefern. Dagegen ist die Acetonbildung aus der Methyläthylessigsäure und der Diäthylessigsäure sowohl von Baer und Blum [4, 5] beim Diabetiker als auch von Wirth [48] bei der Leberdurchblutung erwiesen worden. Diese Tatsachen bestätigten zunächst die von Baer und Blum aufgestellte Regel, daß nur Säuren mit einer geraden Kette von 4 Kohlenstoffatomen in Acetonkörper übergehen:

$\overset{1}{CH_3} \cdot \overset{2}{CH_2} \cdot \overset{3}{CH_2} \cdot \overset{4}{CH} \cdot \overset{5}{COOH}$ CH_3	$\overset{1}{CH_3} \cdot \overset{2}{CH_2} \cdot \overset{3}{CH} \cdot \overset{4}{COOH}$ CH_3	$\overset{1}{CH_3} \cdot \overset{2}{CH_2} \cdot \overset{3}{CH} \cdot \overset{4}{COOH}$ CH_2 CH_3
Methylpropylessigsäure gibt kein Aceton.	Methylätylessigsäure gibt Aceton.	Diäthylessigsäure gibt Aceton.

Da aber alle diese Säuren nur unter abnormen Verhältnissen untersucht worden sind, schien es wünschenswert, ihr Verhalten auch im normalen Tierorganismus zu prüfen. Der Verfasser dieser Arbeit hat solche Versuche mit der Diäthylessigsäure und der Methyläthylessigsäure auf Veranlassung von Blum angestellt. Über die Resultate ist schon im Dezember 1911 kurz berichtet worden (Blum und Koppel [10]).

In der ersten Versuchsreihe wurde Hunden von 4—8 kg Körpergewicht je $^1/_{10}$ Mol (11,6 g) Diäthylessigsäure als Natriumsalz subcutan verabreicht. Die Versuchstiere erhielten während 24 Stunden vor dem Versuch keine Nahrung. Sie zeigten dabei eine minimale Acetonausscheidung, bei der die

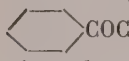
Nitroprussidnatriumprobe niemals positiv ausfiel. Nach der Injektion der wässerigen Lösung des diäthylessigsauren Natriums, die aus 11,6 g Diäthylessigsäure und 8,4 g $NaHCO_3$ in der Siedehitze bereitet war, wurde der Urin so lange aufgefangen, als noch eine Ketonausscheidung mit der Legalschen Probe nachzuweisen war. Der erhaltene Urin wurde wie zur Acetonbestimmung destilliert. Anfänglich haben wir aliquote Teile der Gesamtmenge verarbeitet und nach Messinger-Huppert titriert. Dabei wurden Werte erhalten, die etwa 0,5 g Aceton in der Gesamtmenge entsprachen. Nachdem wir uns aber überzeugt hatten, daß es sich nicht um Aceton handelte, wurde die Gesamtmenge destilliert, die Destillation nochmals wiederholt und aus dem Destillat, welches nun etwa 100 ccm betrug, das Keton mit essigsaurem p-Nitrophenylhydrazin (1 Teil Hydrazin auf 30 Teile 40%iger Essigsäure) ausgefällt und der erhaltene Niederschlag nach halbstündigem Stehen im Eisschrank abgesaugt. Während nun aus einer Acetonlösung oder aus Diabetikerharn nach dem beschriebenen Verfahren das Acetonnitrophenylhydrazon vom Schmelzpunkt 148° leicht erhalten wurde, gelang es in unseren Versuchen nicht, ein über 106° schmelzendes Derivat zu erhalten. Da die Menge des erhaltenen Hydrazons zu einer Analyse in keinem Versuche ausreichte und da besonders das Hydrazon sich beim öfteren Umkrystallisieren (aus 50%igem Alkohol) wieder zersetzte, mußte die Ermittlung der chemischen Konstitution der vorliegenden Substanz auf einem Umwege in Angriff genommen werden. Es wurde dazu die sogenannte Mischungsmethode angewandt, die auf folgendem Prinzip beruht: Der Schmelzpunkt einer Substanz wird durch eine beigemengte Verunreinigung im allgemeinen heruntergedrückt. Mischt man also eine Substanz von bestimmtem Schmelzpunkt mit einer zweiten Substanz, so wird dadurch der Schmelzpunkt erniedrigt. Nur wenn die zugesetzte zweite Substanz mit der ersten identisch ist, muß der Schmelzpunkt konstant bleiben. War die erste Substanz verunreinigt und die zweite chemisch rein, so muß durch den Zusatz sogar der Schmelzpunkt steigen, da bei der Mischung der relative Gehalt an Verunreinigung abnimmt. Auf diese Weise kann die Identität

einer zunächst unbekannten Substanz mit einer präparativ gewonnenen aus dem Verhalten des Schmelzpunktes bei der Mischung erschlossen werden. Wir konnten nun auf Grund dieses Verfahrens zeigen, daß die in dem Urin auftretende Substanz mit dem Methyl-n-propylketon identisch war, dessen p-Nitrophenylhydrazon einen Schmelzpunkt von 109° besitzt.

Wenn sich nach Zufuhr von Diäthylessigsäure im Urin Methylpropylketon findet, so kann es nach den Erfahrungen, die man am Aceton gemacht hat, keinem Zweifel unterliegen, daß das Keton aus der zugehörigen Carbonsäure entstanden ist.

$CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$ entsteht aus $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$

Aceton — Acetessigsäure


entsteht aus

Acetophenon — Benzoylessigsäure;

analog entsteht

$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$ aus $CH_3 \cdot CO \cdot CH \cdot COOH$ ($\dot{C}H^2$, $\dot{C}H^3$)

Methylpropylketon. — α-Äthylacetessigsäure.

Die Diäthylessigsäure ist danach übergegangen in β-Keto-Diäthylessigsäure oder α-Äthylacetessigsäure. Da die Diäthylessigsäure identisch ist mit der α-Äthylbuttersäure, so erscheint dieser Übergang genau analog demjenigen von Buttersäure in Acetessigsäure, d. h. als eine reine β-Oxydation:

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH \longrightarrow CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$

Buttersäure. — Acetessigsäure.

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH \longrightarrow CH_3 \cdot CO \cdot CH \cdot COOH$ ($\dot{C}_2H_5$)

Diätylessigsäure od. α-Äthylbuttersäure. — α-Äthylacetessigsäure.

Das β-Oxydationsprinzip erweist sich hier selbst in einem Falle als gültig, in dem die chemischen Bedingungen für einen Angriff in der α-Stellung besonders günstig gewesen wären. Die Oxydation ist indessen trotzdem in der β-Stellung eingetreten, ein neuer Beweis für die Wichtigkeit des β-Oxydationsprinzips im intermediären Stoffwechsel. Außerdem zeigt aber der Befund des Methylpropylketons eine β-Oxydation unabhängig von jedem Abbau. (Daß wir die Abspaltung von CO_2 aus der Acetessigsäure nicht als eigentlichen Abbauvorgang anzusehen haben, ist schon früher (S. 15f.) dargelegt.) Eine solche β-Oxydation

ohne Abbau war bisher außer an den aromatischen Säuren nur an der Buttersäure gezeigt worden (Baer und Blum [4], Embden, Salomon und Schmidt [18]). Aber gegen alle diese Versuche ließe sich vielleicht einwenden, daß die Acetessigsäure, auf deren Auftreten sich die Beweisführung stützt, aus sehr vielen möglichen Produkten des intermediären Stoffwechsels stammen kann (Friedmann [25], Wirth [47]), daß sie also nicht unbedingt aus der eingeführten Buttersäure zu entstehen braucht. Dagegen ist in unserem Falle die Herkunft der α-Äthylacetessigsäure aus der eingeführten Diäthylessigsäure unzweifelhaft, da beide Säuren dasselbe charakteristische Kohlenstoffskelett besitzen, welches im intermediären Stoffwechsel sonst nicht vorkommt. (Die Möglichkeit, aus dem Hämopyrrol den gleichen Kohlenstoffkern herauszuspalten, auf die Knoop in einer privaten Mitteilung aufmerksam machte, sei der Vollständigkeit halber hier erwähnt; einen Einwand gegen unsere Schlußfolgerungen bildet sie wohl nicht.) Es kann also an dem Vorkommen einer β-Oxydation unabhängig von jedem Abbau auch bei den aliphatischen Säuren nicht mehr gezweifelt werden.

Außer dem Methylpropylketon wurden aus dem Urin der Versuchstiere durch Ätherextraktion noch zwei Substanzen von saurem Charakter isoliert. Die eine ist nach den qualitativen Reaktionen wohl mit Sicherheit als eine gepaarte Glykuronsäure aufzufassen, sie wurde zunächst nur als stark rechtsdrehender Sirup gewonnen; vielleicht kommt ein Teil des Ketons nach vorheriger Reduktion zum entsprechenden Alkohol als gepaarte Glykuronsäure zur Ausscheidung. Die andere Säure zeichnete sich durch ihr großes Krystallisationsvermögen aus, konnte aber trotzdem noch nicht in einer zur Konstitutionsermittlung genügenden Menge und Reinheit erhalten werden. Sie enthielt weder Stickstoff noch Schwefel. Es ist vorläufig nicht möglich, etwas über ihre Natur auszusagen, doch werden die Untersuchungen fortgesetzt.

Der Nachweis des Methylpropylketons gibt noch zu einigen Betrachtungen in methodischer Hinsicht Anlaß. In den früheren Untersuchungen ist die Angabe gemacht worden, daß die Diäthylessigsäure Aceton bildet (Baer und Blum [5], Wirth [48]), das

gebildete Keton ist aber nicht näher charakterisiert worden. Es muß daher mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß der in den genannten Arbeiten erhaltene Körper nicht Aceton, sondern ebenfalls Methylpropylketon gewesen ist. Mit Sicherheit läßt sich dies allerdings nicht sagen, da die Äthylacetessigsäure durch Abspaltung ihrer Acetylgruppe in Buttersäure oder ein acetonlieferndes Derivat derselben übergehen könnte. Dieser Übergang ist indessen nicht sehr wahrscheinlich, da in unseren Versuchen ein leidlich reines p-Nitrophenylhydrazon des Methylpropylketons erhalten wurde; bei gleichzeitigem Auftreten von Aceton wäre dies aus methodischen Gründen nicht zu erhalten gewesen, wie weiter unten ausgeführt werden soll. Es liegt jedenfalls der Zweifel nahe, ob es sich bei der so häufig beschriebenen Acetonbildung tatsächlich in allen Fällen nur um Aceton gehandelt hat und ob nicht andere Ketone mitbestimmt worden sind. Bei der Untersuchung von verzweigten Säuren ist die Identifizierung eines etwa entstehenden Ketons unumgänglich nötig, wenn bedenkliche Irrtümer vermieden werden sollen. Die bisher ohne Identifizierung des Acetons ausgeführten Versuche beweisen im allgemeinen nur das Entstehen von Säuren, die leicht in Ketone übergehen. Dies sind erfahrungsgemäß die Acetessigsäure und ihre Homologen. (Vgl. Blum und Koppel [10]).

Was den Nachweis verschiedener Ketone nebeneinander anlangt, so erscheint uns eine Bestimmung des Acetons neben seinen Homologen zunächst unmöglich. Die zum Nachweis des Acetons üblichen qualitativen Reaktionen (Nitroprussidnatrium-, Jodlauge-, Salicylaldehyd-, o-Nitrobenzaldehydprobe) sind allen denjenigen Ketonen gemeinsam, welche eine $CH_3 \cdot CO$-Gruppe enthalten. Die zur Identifizierung des Acetons gewöhnlich angewandten krystallisierten Verbindungen (Benzalverbindung, p-Nitrophenylhydrazon) der verschiedenen Homologen sind untereinander so ähnlich, dass sie nicht voneinander getrennt werden können. Die Angabe Embdens [16], daß das Aceton neben allen anderen (physiologisch vorkommenden) Substanzen leicht nachzuweisen sei, berücksichtigt nicht, daß das Auftreten dieser Acetonhomologen, die vom Aceton in

einem Gemenge überhaupt nicht trennbar sind, im intermediären Stoffwechsel nach der Theorie der β-Oxydation in Betracht käme.

Nach dem Befunde, daß aus α-Äthylbuttersäure (Diäthylessigsäure) unter β-Oxydation α-Äthylacetessigsäure entsteht, wäre zu erwarten gewesen, daß aus der α-Methylbuttersäure in entsprechender Weise α-Methylacetessigsäure und so Methyläthylketon zu erhalten wäre. Diese Erwartung hat sich in unseren Versuchen mit der Methyläthylessigsäure (α-Methylbuttersäure) nicht bestätigt. Vielmehr gelang es, im Urin von Hunden, welche Methyläthylessigsäure in Menge von $^1/_{10}$ Mol. als Natriumsalz subcutan erhalten hatten, einwandfrei Aceton nachzuweisen. Dieses Ergebnis schließt sich den älteren Erfahrungen von Baer und Blum[4] und von Wirth[48] an, nach denen die Methyläthylessigsäure ein Acetonbildner ist. Es scheint, als ob hier ein anderes Abbauprinzip vorläge als bei der Diäthylessigsäure. Nach den schon besprochenen Versuchen von Baer und Blum[5,6] und von Friedmann[24] über die möglichen Abbauwege der Methyläthylessigsäure ist zunächst eine Abspaltung der Methylgruppe anzunehmen, wenn man nicht nach den Erfahrungen über synthetische Acetessigsäurebildung (Friedmann[25], Ohta[40]) diese für das Auftreten von Aceton im Harn verantwortlich machen will. Auf die Bedeutung der diesbezüglichen Versuche ist schon im II. Abschnitt hingewiesen worden. Nimmt man indessen von der Methyläthylessigsäure eine primäre Abspaltung der Methylgruppe an, so würde diese entweder zur Buttersäure, zur α-Oxybuttersäure oder zur Propionylameisensäure ($CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$) führen. Die erste Annahme haben schon Baer und Blum[5] gemacht, sie wird auch von Porges ausgesprochen, der die Erfahrungen über die verzweigten Säuren dahin zusammenfaßt, daß sie sich so verhalten, als würde ihre Seitenkette durch Wasserstoff ersetzt. Die Allgemeingültigkeit dieses Satzes ist nun zwar durch unseren Befund bei der Diäthylessigsäure in Frage gestellt; aber für den zpeziellen Fall der Methyläthylessigsäure wäre ein entsprechendes Verhalten denkbar. Die zu zweit erwähnte Annahme, daß bei der Abspaltung der Methylgruppe α-Oxybuttersäure entsteht, ist ebenfalls berechtigt, nachdem

Blum in schon besprochenen Versuchen den Übergang von α-Oxybuttersäure in Acetessigsäure gezeigt hat. Für die dritte Annahme endlich, das Entstehen von Propionylameisensäure, sprechen die schon erwähnten Beobachtungen, die das primäre Auftreten von Ketongruppen beim Angriff des lebenden Organismus wahrscheinlich machen. Diese Anschauung ist schon oben der älteren Auffassung entgegengestellt worden, die als primäre Oxydationsprodukte die Oxysäuren annahm. Mit der Untersuchung der Propionylameisensäure sind wir beschäftigt.

VI. Der Abbau der in β-Stellung oxydierten Säuren.

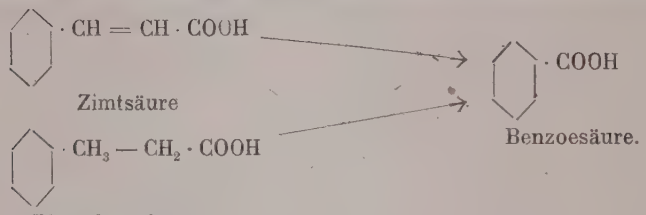
Mit der Erkenntnis des „β-Oxydationsprinzips" ist nur der erste Schritt zur Aufklärung des intermediären Fettsäurestoffwechsels getan. Es erhebt sich jetzt die Frage, was weiter mit den ersten Produkten der β-Oxydation, als welche wir die β-Ketosäuren angenommen hatten, im Stoffwechsel geschieht. Ein Teil dieser Säure könnte, wie wir gesehen haben, eine Reduktion zu den entsprechenden β-Oxysäuren erleiden. Vielleicht erleiden die Oxysäuren an anderer Stelle des Organismus wieder eine Oxydation. Eine andere, schon früh ausgesprochene Auffassung geht dahin, daß das Auftreten der Acetonkörper auf eine synthetische Bildung von Kohlehydraten aus Fett hindeute; indessen ist bisher ein solcher Übergang noch nicht bewiesen worden. Die Frage nach dem Abbau der Fette würde sich danach mit dem Abbauproblem der Kohlehydrate komplizieren, das seinerseits noch der Lösung harrt. Versuchen wir aber mit den bisher gewonnenen Resultaten weiterzukommen, so bieten sich für den Abbau der β-Ketonsäuren zunächst zwei Möglichkeiten: Entweder das Molekül wird vor der Spaltung noch weiter oxydiert oder es werden zunächst die beiden endständigen Kohlenstoffatome abgespalten und die Oxydation setzt bei der so entstehenden neuen Fettsäure wieder in β-Stellung ein. Im ersten Falle wäre es denkbar, daß zunächst die ganze Gruppe, die zur Absprengung gebracht werden soll, oxydiert wird, d. h. daß auf die β-Oxydation eine Oxydation an der nunmehr weitaus reaktionsfähigsten Gruppe

des Moleküls, nämlich der α-ständigen CH_2-Gruppe erfolgt. Es ist indessen noch nicht genügend experimentelles Material geschaffen, um sichere Schlüsse auf den weiteren Oxydationsmechanismus zu ziehen. Ausführlichere, diesbezügliche Betrachtungen finden sich bei Porges(42).

Als wahrscheinlich ist anzunehmen, daß aus den Säuren $R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$ zunächst die Säuren $R \cdot COOH$ entstehen, unter Abspaltung einer Säure mit 2 Kohlenstoffatomen, die nach rein chemischen Erfahrungen Essigsäure sein könnte (Säurespaltung des Acetessigesters), es aber durchaus nicht zu sein braucht. Es sei daran erinnert, daß die freie Acetessigsäure nicht zur Säurespaltung neigt, sondern vielmehr zur Ketonspaltung, daß also die Entstehung von Essigsäure chemisch gar nicht so nahe liegt, wie es auf den ersten Blick erscheinen könnte. Da aber eine Ketonspaltung unter Freiwerden von Aceton oder dessen Homologen aus früher erörterten Gründen unwahrscheinlich ist, so käme vielleicht eine oxydative Spaltung unter Bildung von Glycol- oder Glyoxylsäure in Betracht. Jedenfalls ist ein Zerfall der langen Kohlenstoffketten in eine Reihe von Säuremolekülen mit je 2 Kohlenstoffatomen wahrscheinlich, wenn man sich vorstellt, daß an der durch Spaltung neu entstehenden niederen Säure jedesmal die β-Oxydation wieder einsetzt. Was mit diesen großen Mengen Essigsäure, bezw. Glycol- oder Glyoxylsäure, die durch fortgesetzte Oxydation erzeugt würden, im Organismus weiter geschieht, ist noch unklar. Pohl(41) hat für den Abbau derselben wahrscheinlich gemacht, daß sie nicht über Oxalsäure verbrannt wird. Manche Autoren (Porges(42)) sind nicht abgeneigt, eine direkte Verbrennung der Fettsäurespaltstücke überhaupt zu leugnen. Diese sollen vielmehr erst in Kohlehydrat verwandelt werden müssen, um für die Wärmeproduktion und Arbeitsleistung Verwendung finden zu können. So große Lücken die Theorie der Kohlehydratsynthese aus Fett auch aufweist — eine solche Synthese konnte weder beim experimentellen, noch beim natürlichen Diabetes jemals bewiesen werden —, so hat doch die Vorstellung, daß der arbeitende Muskel ausschließlich mit Kohlehydraten gespeist werden könnte, etwas Bestechendes.

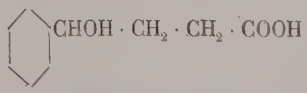
VII. Ungesättigte Säuren.

Für den Abbau der ungesättigten Säuren gilt vorläufig noch der Satz von Porges(42), daß sie dieselben Abbauprodukte liefern, wie die entsprechenden gesättigten Säuren. Für die aromatischen Säuren ist dies von Knoop(33) und Dakin(12) gezeigt worden, nachdem der Abbau der Zimtsäure zu Benzoesäure schon durch eine Reihe von Beobachtungen festgestellt war:



Dakin hat insbesondere die Bildung von β-Oxysäuren und den entsprechenden Abbauprodukten aus Zimtsäure und ihren Homologen beschrieben. Auch solche Säuren, welche in vitro durch Wasseranlagerung γ-Oxyderivate liefern, werden im Organismus abgebaut, trotzdem, wie erwähnt, γ-Oxysäuren infolge der Lactonbildung für den Organismus unangreifbar sind. So liefert Phenylisocrotonsäure im Tierkörper Phenylessigsäure:

während die Wasseranlagerung in vitro die Säure



liefert, welche nicht oxydabel ist (Knoop(33)). Es muß also eine Wasseranlagerung an die Doppelbindung entweder im Organismus umgekehrt verlaufen als in vitro, oder es muß ein Reduktionsprozeß und Übergang in die gesättigte Säure vor der Oxydation eintreten. — Die zweibasischen ungesättigten Säuren, die Friedmann(28) untersucht hat, verhalten sich ebenfalls wie die entsprechenden gesättigten. Über ihre Re-

aktionsweise ist nichts bekannt. Die für unsere Betrachtungen wichtigste Säure ist die Crotonsäure $CH_3 \cdot CH{=}CH \cdot COOH$, die in nahen chemischen Beziehungen zur β-Oxybuttersäure steht. Nach Versuchen von Blum und Friedmann[28] liefert sie Acetonkörper, entpricht also auch der oben gegebenen Regel von Porges. Sie könnte danach als Vorstufe der Acetonkörper im Stoffwechsel eine Rolle spielen. Indessen ist sie in der Acidose noch nicht aufgefunden worden, obwohl hier beträchtliche Mengen β-Oxybuttersäure ausgeschieden werden; auch ist sie stark giftig, sodaß sie im normalen Stoffwechsel wohl nicht in größerer Menge auftreten kann. Ob sie bei der Bildung von β-Oxybuttersäure aus α-Oxybuttersäure (s. o.) eine Rolle spielt, ist noch nicht bewiesen.

VIII. Schluß.

Überblickt man die vorliegenden Versuche, so kann man sich von der Oxydation der normalen Fettsäuren folgendes Bild machen: Die Oxydation beginnt damit, daß in der β-Stellung zum Carboxyl eine Ketongruppe entsteht, und zwar wahrscheinlich direkt, ohne daß die Stufe der Oxysäure zuvor durchlaufen wird. Ist in der β-Stellung ein primäres Kohlenstoffatom vorhanden, d. h. eine endständige Methylgruppe, so bleibt die β-Oxydation aus und es kann α-Oxydation eintreten. Ist das β-Atom tertiär (Verzweigung in der β-Stellung), so erfolgt β-Oxydation unter gleichzeitiger Spaltung. Abweichend von der Regel der β-Oxydation verhalten sich Oxysäuren und α-verzweigte Säuren, deren Umwandlungen sich zunächst noch nicht einheitlich zusammenfassen lassen. Die β-Oxydation tritt auch an den aliphatischen Seitenketten der aromatischen Säuren ein, nicht aber bei der Furfurylpropionsäure.

Die durch die β-Oxydation entstandenen β-Ketonsäuren werden entweder zu den um 2 Kohlenstoffatome ärmeren Säuren abgebaut oder zu den β-Oxysäuren reduziert. Ob der letztere Vorgang obligatorisch ist oder nur einen Seitenweg im Stoffwechsel darstellt, bleibt noch unentschieden.

Die Annahme, daß längere Kohlenstoffketten schließlich in Säuren mit 2 Kohlenstoffatomen zerfallen, ist kaum zu umgehen. Die Verarbeitung dieser niederen Säuren ist indessen vorläufig unbekannt.

Die im vorstehenden zusammengefaßten Tatsachen über die Oxydation der Fettsäuren erlauben bereits einen gewissen Einblick in diesen wichtigen Teil des intermediären Stoffwechsels. Daß aber dieser Einblick noch weit entfernt ist, ein Überblick zu sein, das lehrt am besten eine Betrachtung aller vorliegenden Versuche hinsichtlich ihrer quantitativen Ergebnisse: In allen Fällen wird zwar bewiesen, daß eine bestimmte Substanz gewisse Umwandlungen erleidet, aber es handelt sich meist nur um einen geringen Bruchteil, der einer nachweisbaren chemischen Veränderung unterliegt. Von dem Schicksal des weitaus größeren Teils unserer eingeführten Substanzen erfahren wir nichts. Außer der beobachteten Umwandlung müssen also noch andere Reaktionen verlaufen, die von jener einen Umwandlung, welche sich gerade mit unseren Hilfsmitteln erkennen läßt, möglicherweise zum Teil unabhängig sind. Es sei hier an das erinnert, was eingangs über die Bedeutung der Acetonfrage gesagt worden ist: Dieses Problem bedingt eine bestimmte Methodik, und die Methodik gibt den Ergebnissen eine bestimmte Richtung. Die Acetonfrage hat die Lehre der β-Oxydation gezeitigt: so sind ja auch unsere eigenen Versuche, obwohl in den Resultaten vom Aceton unabhängig, aus dieser Fragestellung hervorgegangen und haben für die Lehre der β-Oxydation eine Stütze geliefert. Wenn man sich indessen vergegenwärtigt, wie sehr Fragestellung und Versuchsanordnung für die Resultate wissenschaftlicher Arbeit maßgebend sind, so darf man von neuen Fragestellungen und Methoden neue Erkenntnisse erwarten, welche neben das Prinzip der β-Oxydation andere Prinzipien stellen werden, und erst in ihrer Mannigfaltigkeit werden diese das komplizierte Ganze überblicken lassen, das den intermediären Stoffwechsel darstellt.

Literaturverzeichnis.

1. Ad er, Wirkung der Glyoxylsäure auf den Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 56, S. 207.
2. Alberto ni, Über Aceton. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 18, S. 218.
3. Araki, Beiträge zur Kenntnis der β-Oxybuttersäure und ihres Verhaltens im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, S. 1.
4. Baer und Blum, Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 55, S. 89.
5. Baer und Blum, Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus. II. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 56, S. 92.
6. Baer und Blum, Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus. III. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 59, S. 321.
7. Baumgarten und Popper, Über Acetonurie beim Hund. Centralbl. f. Physiol., S. 377 (1906).
8. Blum, Über den Abbau von Fettsäuren im Organismus und über die gegenseitigen Beziehungen der Acetonkörper. Münch. Med. Woch., 1910, S. 683.
9. Blum, Über die Bildung von β-Oxybuttersäure aus Acetessigsäure. Münch. Med. Woch., 1910, S. 1796.
10. Blum und Koppel, Über die Bildung von Methylpropylketon aus Diäthylessigsäure im tierischen Organismus. Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 44, S. 3576.
11. Dakin, The oxidation of butyric acid by means of hydrogen peroxide etc. Journ. of Biolog. Chem., Bd. 4, S. 77.
12. Dakin, Comparative studies of the mode of oxidation of phenyl derivatives of fatty acids etc. — VI. Journ. of Biol. Chem., Bd. 4, S. 419; Bd. 5, S. 173; Bd. 5, S. 303; Bd. 6, S. 203 (1908); Bd. 6, S. 221, 235 (1909).
13. Dakin, Kurze Mitteilung. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 11, S. 404.
14. Dakin, Exp. bearing upon the mode of oxidation of simple aliphatic substances in the animal organism. Journ. of Biol. Chem., Bd. 3, S. 57 (1907).
15. Dakin, Die Bildung von β-Oxybuttersäure im tierischen Organismus. Münch. Med. Woch., 1910, S. 1451.
16. Embden, Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden herausgeg. von Abderhalden, Bd. 3, S. 908.
17. Embden und Kalberlah, Über Acetonbildung in der Leber. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 8, S. 121.

18. Embden, Salomon und Schmidt, Über die Acetonbildung in der Leber. II. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 8, S. 129.
19. Embden und Marx, Über Acetonbildung in der Leber. III. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 11, S. 318.
20. Embden und Schliep, Über getrennte Bestimmung von Aceton und Acetessigsäure. Centralbl. f. d. ges. Physiol. und Pathol. d. Stoffwechsels, Bd. 7, 1907.
21. Embden und Engel, Über Acetessigsäurebildung in der Leber. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 11, S. 323.
22. Embden und Michaud, Über den Abbau der Acetessigsäure im Tierkörper. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 11, S. 332.
23. Folin, On the separate determination of acetone and diacetic acid in diabetic urines. Journ. of Biol. Chem., III. Bd. 2, S. 177. Zit. n. Centralbl. f. Physiol., Bd. 22, S. 50, 1909.
24. Friedmann, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. I.—IV. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 11, S. 151, 158, 177 und 194 (1908).
25. Friedmann, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. V. Über eine Synthese der Acetessigsäure usw. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 11, S. 202.
26. Friedmann, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. VII. Über die Bildung von Acetessigsäure aus Isovaleriansäure bei der Leberdurchblutung. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 11, S. 365.
27. Friedmann, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. VIII. Über das Verhalten der α-β-ungesättigten Säuren bei der Leberdurchblutung. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 11, S. 371.
28. Friedmann und Maase, Über den Abbau der Fettsäuren im Tierkörper. Übersichtsreferat, Med. Klinik, 1909, S. 1368, 1398.
29. Friedmann und Maase, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. X. Verhalten der α-β-Dioxysäuren im Tierkörper. Biochem. Zeitschr., Bd. 27, S. 113.
30. Friedmann und Maase, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. XI. Verhalten der Benzoylessigsäure im Tierkörper. Biochem. Zeitschr., S. 27, S. 119.
31. Friedmann und Maase, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. XII. Über eine neue Bildungsweise der β-Oxybuttersäure im Tierkörper. Biochem. Zeitschr., Bd. 27, S. 474.
32. Friedmann, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. XIII. Verhalten der Furfuracrylsäure und der Furoylessigsäure im Tierkörper. Biochem. Zeitschr., Bd. 35, S. 40.
33. Knoop, Der Abbau aromatischer Säuren im Tierkörper. Beitr. z. chem. Physiol., Bd. 6, S. 150.
34. Knoop, Habilitationsschrift, Freiburg i. B. 1904.

35. Löb, Beeinflussung der diabetischen Acidosis durch das Nahrungsfett. Centralbl. f. d. Pathol. des Stoffw., Bd. 3, S. 198.
36. Magnus-Levy, Die β-Oxybuttersäure und das Coma diabeticum. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 42, S. 149.
37. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 31, S. 182.
38. Neubauer, Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 95, S. 211. (Zugleich Habilitationsschrift.)
39. Neubauer, 27. Kongreß für inn. Med. zu Wiesbaden, 1910.
40. Ohta, Über Acetessigsäurebildung aus einigen Säuren mit 4 C-Atomen. Bioch. Zeitschr., Bd. 46, S. 167.
41. Pohl, Über den oxydatischen Abbau der Fettkörper im tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 37, S. 413.
42. Porges, Ergebnisse der Physiologie. 1909, S. 1.
43. Sachs, Über den Chemismus des Leucinabbaues in der Leber. Bioch. Ztschr., Bd. 27, S. 27.
44. Salkowski, E. u. H., Über das Verhalten der aus dem Eiweiß durch Fäulnis entstehenden aromatischen Säuren im Tierkörper. Ztschr f. physiol. Chem., Bd. 7, S. 161.
45. Sasaki, Über das Verhalten der Furfurpropionsäure im Tierkörper. Bioch. Zeitschr., Bd. 25, S. 272.
46. Wakeman und Dakin, Über die β-Oxybutyrase. Biochem. Journ., Bd. 6, S. 373.
47. Wieland, Studien über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 45, S. 2606.
48. Wirth, Über den Abbau des Isoleucins in der Leber. Bioch. Ztschr., Bd. 27, S. 20.
49. Wirth, Abbau von Kohlehydratsäuren in der Leber. Bioch. Ztschr. Bd. 33, S. 49.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit, Max Koppel, wurde am 12. November 1890 zu Gelsenkirchen in Westfalen geboren. Er absolvierte von 1897 bis 1907 das städtische Gymnasium zu Düsseldorf, das er im Herbst 1907 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Vom Oktober 1907 bis März 1908 war er bei der medizinischen Fakultät der Universität Berlin inskribiert und nahm dort an den Vorlesungen und Kursen der Herren Professoren E. Fischer, Nernst, H. Virchow und Waldeyer teil.

Von 1908 bis 1910 studierte er in Freiburg i. B., wo er im Februar 1910 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Er hörte dort die Herren Professoren Gaupp, Himstedt, Keibel, Kiliani, v. Kries, Oltmanns, Samuely, Schleip, W. Trendelenburg, Weismann und Wiedersheim.

Im Sommer 1910 genügte er seiner Dienstpflicht beim Infanterie-Regiment Nr. 136 zu Straßburg und war währenddessen an der dortigen Universität immatrikuliert bis März 1911. Im Sommer 1911 studierte er in München, wo er die Herren Professoren v. Angerer, v. Bauer, Döderlein, Eversbusch, Kopp und Kraepelin hörte.

Die beiden letzten Semester verbrachte er wieder in Straßburg. Er nahm hier an den Vorlesungen und Kursen der Herren Professoren Adrian, Bayer, Blum, Cahn, Chiari, Czerny, Dietlen, Ehret, Fehling, Freund, Hertel, Hofmeister, Ledderhose, Madelung, Manasse, E. Meyer, Moritz, Pfersdorff, Schickele, Schmiedeberg, Spiro, Uhlenhuth, Weidenreich, Wenckebach und Wollenberg teil.

Am 11. XII. 1912 beendete er die ärztliche Prüfung.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. L. Blum meinen Dank auszusprechen sowohl für die Überlassung des Themas als auch für den vielfachen Rat und die tätige Unterstützung, durch die er meine Arbeit gefördert hat.